Die alveolokapilläre Membran bei experimentellem Sauerstoffmangel (Quantitative elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Rattenlunge)

Manfred Späth

1962

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

Die alveolokapilläre Membran bei experimentellem Sauerstoffmangel (Quantitative elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Rattenlunge)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Späth
aus Lenggries/Obb.

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv. Doz. Dr. J. H. LÖBLICH
Correferent:	Prof. Dr. W. BÜNGELER
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 10. 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0089

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG - PROBLEMSTELLUNG

II. BESPRECHUNG DER LITERATUR

1. Begriffsbestimmung und pathologische Anatomie bei Sauerstoffmangel

2. Klinische Symptome bei O_2-Mangel

3. Normale Lunge
   a) Lichtmikroskopie
   b) Elektronenmikroskopie
   c) Atmungsphysiologie

4. Elektronenmikroskopischer Befund bei Hypoxie

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Beobachtungsgut und Methodik
   a) Histologisch und elektronenmikroskopisch
   b) Quantitativ

2. Versuchsergebnisse
   a) Histologische Untersuchungen
   b) Elektronenmikroskopischer Befund
   c) Quantitativ - elektronenmikroskopische Untersuchungen

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURNACHWEIS

I. EINLEITUNG - PROBLEMSTELLUNG

Die Elektronenmikroskopie vermittelt uns tiefere Einblicke in die Ultrastruktur der Gewebe und Zellen. Durch sie konnte an der Lunge eine kontinuierliche Auskleidung der Alveolarmembran (LOW (29, 30), SCHULZ (44), GIESEKING (13), u.a.) bewiesen und die alveolocapilläre Membran genau gemessen werden (SCHLIPKÖTER, (46) SCHULZ, (44) GIESEKING, (15) u.a.).

Wir stellten uns die Aufgabe, die Lunge elektronenmikroskopisch bei Hypoxie und nach vorheriger Erzeugung einer akuten experimentellen Pleuritis (LÖBLICH und FRUHMANN (27)) im Zeitraum von 100 Tagen zu untersuchen. Bisher liegen nur von SCHULZ (41, 44) elektronenmikroskopische Arbeiten über O_2-Mangel an der Lunge vor. Wir verfolgen mit unseren Untersuchungen das Ziel, die morphologischen Veränderungen der alveolo-capillären Membran bei akuter Pleuraschädigung und Sauerstoffmangel gegenüber den bisher ermittelten Werten über die normale Membranbreite festzustellen.

II. BESPRECHUNG DER LITERATUR

1. BEGRIFFSBESTIMMUNG UND PATH. ANATOMIE BEI O_2-MANGEL

Sauerstoffmangel geht mit Hypoxie und Hypoxydose einher. Bei Minderung der O_2-Spannung in den Zellen ist die Hypoxie als physikalisch fassbare Grösse zu werten. BARCROFT (1920) verfasste die erste systematische Darstellung über die Störung der O_2-Versorgung des Organismus. Der von STRUGHOLD (47) geprägte Begriff "Hypoxydose" gibt den charakteristischen Funktionszustand der Zellen und des Organismus bei Erniedrigung der Sauerstoffspannung wieder (PICHOTKA (34)). Die Hypoxydose ist also Sauerstoffumsatzstörung, ihre Folge ein Energiemangelzustand und morphologischer Ausdruck dieser Störung der Zellfunktion ist der Strukturumbau oder Strukturverlust der Zelle. Neben dem Energiemangel kann der morphologische Befund durch zusätzliche Kreislaufstörungen im Gefolge des Sauerstoffmangels und schliesslich durch die Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber dem O_2-Mangel beeinflusst werden. Das morphologische Bild hängt also vom Grad des Energiemangels, vom Kreislauf und der Empfindlichkeit des betreffenden Gewebes ab. Die angioarchitektonische Struktur, die Grenzschichtdicke und die Schwellenwertdicke im Gewebe sind dabei ausschlaggebend. Die morphologischen Merkmale des Energiemangels sind Glykogenschwund, Bildung von Vakuolen in der Zelle, Verfettung, Kernschäden und schliesslich Nekrobiose und Nekrose der Zellen. Die morphologisch fassbare Schädigung der Endstrombahn besteht in einer Änderung der Gefässweite und Blutstromverlangsamung. Die Folge davon ist eine Zunahme der Durchlässigkeit der Gefässwand mit Austritt von Blutplasma und Zellen. Als weitere Komplikation können heterolytische Schädigungen von Mesenchymzellen

auftreten (LETTERER (25)). Die Wirkung des O_2-Mangels ist also im Mesenchym morphologisch hauptsächlich am "Histion" (LETTERER (25)) nachweisbar.

2. KLINISCHE SYMPTOME BEI O_2-MANGEL

Die Wirkung des O_2-Mangels ist vom Grad der Spannungserniedrigung und von den zeitlichen Bedingungen seiner Entstehung abhängig. PICHOTKA (34) teilt die Hypoxie in perakute, akute und chronische ein. Die perakute Hypoxie führt schnell zum Tode; die akute dauert Minuten oder Stunden unter Umstellung der Atmung und des Kreislaufs; die chronische Hypoxie zieht sich über Jahre hin und geht mit einer Änderung des Blutbildes, des Blutchemismus und der Atmung einher.

STRUGHOLD (47) zeigt bei der akuten Hypoxie verschiedene klinische Zustandsbilder, je nach dem Grad des O_2-Mangels. Die unterste Stufe ist die Indifferenzzone mit klinisch normalen Werten. Ab 2400 m Höhe, der Reaktionsschwelle, wird die Atemtätigkeit beschleunigt und vertieft, das Schlagvolumen des Herzens nimmt zu. Die Störungsschwelle setzt mit 4000 m ein. Dabei stellen sich deutlich krankhafte Symptome mit Euphorie, Unruhe, Reizbarkeit, Kopfschmerz, Schweissausbruch, Erbrechen, Bewusstseinstrübung, fibrilläre Muskelzuckungen und Muskeltremor ein. Bei 7000 m ist die kritische Schwelle erreicht. Schwere Cyanose und Dyspnoe mit Kollapserscheinungen charakterisieren das Bild. Die Pupillen sind weit und reaktionslos, die Atemtätigkeit nimmt den Cheyne-Stokeschen Typ an. Bei schweren Fällen treten klonisch-tonische Krämpfe auf, die nach wenigen Stunden mit dem Atemstillstand enden.

3. NORMALE LUNGE

a) Lichtmikroskopie

Die Alveole ist die kleinste Einheit des Bronchialsystems. Die gemeinsame Wand zweier Nachbaralveolen wird als Septum interalveolare bezeichnet, das vielfach durch Cohn'sche Septumporen unterbrochen ist. Nach Versilberung zeigt sich auf der Alveolarwand ein Netzwerk von Fasern, das Alveolarepithelzellen von den sog. kernlosen Cytoplasmamembranen abgrenzt. Die Alveolarepithelzellen weisen eine feine Körnung auf ("Körnchenzellen"). Der mesenchymale Anteil der Lungenalveole besteht aus einem Kapillarnetz, bindegewebigem Gerüst mit elastischen und kollagenen Fasern und glatter Muskulatur. Die Lungenkapillaren sind mit einem Endothelschlauch und einem Grundhäutchen mit zirkulär verlaufenden Gitterfasern ausgekleidet (BARGMANN (1)).

Da man lichtmikroskopisch nur vereinzelt Alveolarzellen ohne grössere Fortsätze sieht, war man früher der Auffassung, dass das bindegewebige Alveolargerüst mit den Lungenkapillaren direkt an das Alveolarlumen heranreicht. Lichtmikroskopisch konnte der Feinbau der Respirationsfläche daher nicht aufgeklärt werden.

b) Elektronenmikroskopie

Die Entwicklung des Elektronenmikroskops, des Ultramikrotoms und die verbesserte Dünnschnittechnik (SJÖSTRAND, (51) PORTER, (50) u.a.) öffnete dem Histologen und Cytologen neue Wege. Durch das erhöhte Auflösungsvermögen des Elektronenmikroskops vermag man die Ultrastruktur der Zellen, der geformten und ungeformten Zwischensubstanz und deren topische Zusammenhänge zu erkennen und daraus funktionelle Rückschlüsse abzuleiten. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen an der Lunge brachten neue Erkenntnisse im Bereich der Alveolen und des Blut-Luftweges (LOW (29, 30), SCHLIPKÖTER (46), SCHULZ (44), BARGMANN und KNOOP (2), POLICARD (35, 36), GIESEKING (13) u.a.).

Der ganze Blut-Luftweg, womit allerdings nicht die Strecke vom Alveolarepithel bis zum Erythrozyten, sondern die alveolo-kapilläre Membran gemeint ist, misst nach GIESEKING (14) 150-500 m/u, nach SCHLIPKÖTER (46) 200-400 m/u, nach SCHULZ (44) 285-640 m/u, Er besteht nach LOW (29, 30), BARGMANN und KNOOP (2) aus dem Kapillarendothel, der Basalmembran und den Alveolarepithelien, die mit ihren langen Cytoplasmasäumen eine lückenlose Auskleidung der Alveolarlichtung bilden. Die Basalmembran ist 120 m/u breit (SCHULZ (44)) und hat eine homogene Beschaffenheit mittlerer elektronenoptischer Dichte. Diese homogene Schicht setzt sich aus der periendothelialen und subepithelialen Basalmembran zusammen. Eine deutliche Trennung von subepithelialer und periendothelialer Basalmembran besteht in der Alveolarwand normaler Lungen nur an den Stellen, wo zwischen Kapillarverzweigungen und Kapillarschlingen fibrilläre Strukturen eingelagert sind. Nur die Stellen, an denen die Kapillare der Alveole dicht anliegt, stellen offenbar die für den Gasaustausch wirksame Oberfläche der Alveolarwand dar. An den Stellen des Gasaustausches fehlen fibrilläre Strukturen, hier besteht die Wand lediglich aus dem Alveolarepithel, der Basalmembran und dem Kapillarendothel. Dagegen dienen die Abschnitte, in denen reichlich Fibrillen vorhanden sind, offenbar der Stabilität der Alveolarwand und spielen für den Gasaustausch keine Rolle. Man sollte sie bei Messungen der alveolo-kapillären Membran daher unberücksichtigt lassen (GIESEKING (13)).

Die Erkenntnis, dass die Alveolarwand kontinuierlich ausgekleidet ist, verdanken wir LOW (29, 30), der die alte Lehrmeinung widerlegt hat, nach der die Lungenkapillaren und das bindegewebige Alveolargerüst direkt an das Alveolarlumen heranreichen sollen. SCHULZ (44), GIESEKING (13), HATT und ROUILLER (18) haben an menschlichem Operationsgut, KARRER (22) an der Maus eine lückenlose, zelluläre Auskleidung des Alveolarraums nachgewiesen. Die Alveolarepithelien haben nach GIESEKING (13) feinste, flächenhafte Ausläufer. Es handelt sich um weitausgedehnte und stark abgeflachte periphere Cytoplasmasäume der Alveolardeckzellen. Diese Cytoplasmabezirke erstrecken sich so weit über die Alveolarsepten, dass sie allseitig an die Cytoplasmaausläufer benachbarter Zellen angrenzen oder sich sogar noch dachziegelartig ein Stück weit darüberschieben. Diese protoplasmatische Grenzschicht schliesst das zarte fibrilläre Geflecht, das die Lungen-

kapillaren umhüllt, lückenlos gegen die Atemluft ab. SCHULZ (44) ist der Ansicht, dass der Cytoplasmabelag in vivo dehnungsfähig ist und sich den respiratorischen Grössenschwankungen der Lungenalveole sowie der Capillarweite bei schwächerer oder stärkerer Durchblutung anpasst. Die Alveolarepithelzellen haben nach LOW (30) und CLEMENS (9, 10) epithelialen Charakter, während POLICARD (37) sie für modifizierte Mesenchymzellen hält.

Eine zarte osmophile Oberflächenmembran umhüllt die Alveolarepithelzelle und die stark abgeflachten peripheren Deckzellausläufer, in denen man spezifisch strukturierte corpuskuläre Elemente wie Mitochondrien und Anteile eines endoplasmatischen Retikulums erkennt (GIESEKING (15). Die gegen den Luftraum gerichtete Grenzfläche ist von feinsten füsschenförmigen Cytoplasmaausstülpungen besetzt. POLICARD und Mitarb. (35, 36) bezeichnen sie als "émissions cytoplasmiques" KARRER (21) beobachtete gleichartige Cytoplasmafortsätze und nannte sie "microvilli", BARGMANN und KNOOP (2) beschrieben sie als "stachelartige Fortsätze". Nach SCHULZ (44) könnten die Cytoplasmafortsätze sekretorischen und resorptiven Funktionen dienen, weniger respiratorischen.

Die zentralen perinukleären Cytoplasmazonen der Alveolardeckzellen (das Perikaryon) enthalten charakteristisch geformte Einschlusskörper, die Cytosomen, die SCHULZ (44) als Hauptmerkmal der Alveolarmakrophagen ansieht. SCHLIPKÖTER (46) beschrieb sie als Kugeln, die eine deutliche konzentrische Schichtung aufweisen. Diese Cytoplasmapartikel sind von der Umgebung durch zarte Membranen deutlich abgegrenzt. SCHULZ (44), BARGMANN und KNOOP (2), SCHLIPKÖTER (46) werten sie als umgebildete Mitochondrien. KARRER (22) und KISCH (23) deuteten diese Zellen als zweiten Typ und nannten diese "specific cells". KISCH (23) hielt die Einschlusskörper für umgeformte Plasmosomen, die als Sekret von den "spez. Zellen" des Lungengewebes abgegeben werden.

Das Cytoplasma der Alveolardeckzelle ist reich an Mitochondrien (GIESEKING (15)). Diese sind im Vergleich zu Mitochondrien anderer Zellen relativ klein und kurz, zeigen aber eine gute Entwicklung der Innenstrukturen des Mitochondrienkörpers (Cristae mitochondriales).

Im Gegensatz zu LOW (30), der angibt, dass sich Endothel- und Deckzellen nur durch ihre Lokalisation unterscheiden, konnte GIESEKING (13) zeigen, dass Unterschiede in der Ausbildung der Cytoplasmastruktur bestehen. Das Cytoplasma der Endothelzelle ist feingranulär, hat eine ziemlich hohe elektronenoptische Dichte und enthält einige grosse Vakuolen (SCHULZ (44), KARRER (22)). Es enthält zwei verschiedene Formen korpuskulärer Strukturelemente. In direkter Umgebung des Kernes liegen grosse, rundliche Partikel mit verdichteter Randzone, ohne deutliche Innenstruktur. Innerhalb der Cytoplasmaausläufer der Endothelien sieht man zahlreiche osmiophile lange, schmale stäbchenförmige Gebilde, die nicht breiter als 600 Å (GIESEKING (13)) sind und im Durchschnitt feinste rundliche Granula darstellen. Diese stabförmigen Strukturen scheinen für das Cytoplasma der Endothelzelle charakteristisch zu sein. Intraplasmatische Einschlusskörper, die sog. la-

mellären Strukturen (SCHULZ (44)) mit schalenartigem Aufbau sind nur in den Deckzellen beobachtet worden und fehlen in den Capillarendothelien. Bei enggestellten Kapillaren sind die Kerne abgerundet und die Kernmembran weist mehr oder weniger tiefe Einbuchtungen auf. Starke Dehnung der Kapillarwand infolge Erweiterung der Lichtung bedingt Abflachung der Kerne der Endothelien zur Spindelform. Die Wandschicht der Kapillarendothelien ist nach POLICARD (36) 150-250 m/u dick und weist nach GIESEKING (13) und KARRER (22) niemals die geringste Unterbrechung auf im Gegensatz zu Beobachtungen an den Nierenkapillaren (RHODIN (38). Das locker angeordnete fibrilläre Grundgerüst der Alveolarwand schliesst sich ohne Zwischenschaltung einer besonderen Basalmembran direkt an die äussere Zellgrenze der Kapillarendothelien an.

Der Raum der Interalveolarsepten zwischen den Kapillaren wird von einem mitteldichten argyrophilen Netzwerk und elastischen Fasern eingenommen. Die argyrophilen Fasern treten als Bündel von zahlreichen ausserordentlich zarten Einzelfibrillen auf und bilden die Elementarfibrillen der Retikulumfasern. Ihre Anordnung ist unterschiedlich. Entweder liegen sie völlig ungeordnet und bilden ein unregelmässiges Netzwerk oder sie bilden umfangreiche Bündel mit gleicher Verlaufsrichtung. Der Raum zwischen den parallel verlaufenden Einzelfibrillen ist leer. Die einzelnen Fibrillen scheinen nach GIESEKING (12) in ihrer Längsrichtung hellere und dunklere Anteile in gleichmässiger Folge zu haben, also bereits eine für die Kollagenfibrille charakteristische periodische Struktur.

Die elastischen Fasern der Alveolarwand wurden von LOW (30), POLICARD (35), SCHULZ (45) und GIESEKING (12) dargestellt. Es sind grobe, dichte, homogen erscheinende Bänder, die nach POLICARD (35) und GIESEKING (12) von einer schmalen osmophilen Begrenzungsschicht umgeben werden. Innerhalb der elastischen Bänder stellen GIESEKING (12) und SCHULZ (45) punkt- und streifenförmige Zonen von hoher elektronenoptischer Dichte fest. In den Randbezirken splittern sie sich in feinere Fibrillen auf.

c) Atmung Physiologie

Unter Atmung wird die Aufnahme von Sauerstoff in den Organismus und in seine Zellen zum Zweck der Energiegewinnung und Erhaltung der lebenden Struktur und die Abgabe von Kohlendioxyd verstanden. Man unterscheidet dabei eine äussere Atmung oder die Lungenatmung, die den Nachschub des Sauerstoffs über das Blut sichert und eine innere oder Zellatmung, die für den Stoffwechsel der Zelle verantwortlich ist. Es besteht also eine enge Korrelation zwischen Atmung und Kreislauf. Die frühere Anschauung, dass bei der äusseren Atmung der Sauerstoff in der Alveolarwandung durch das Alveolarepithel gespeichert wird und durch aktive Sekretion in das Blut abgegeben wird, ist widerlegt worden. BETHE, KROGH, LILJESTRAND (7) u.a. zeigten, dass der Gasaustausch von der Alveole in das Blut und umgekehrt rein physikalisch durch Diffusion erfolgt. Für die Diffusion des Sauer-

stoffs in das Blut ist der Sauerstoffpartialdruck der Alveolarluft und die physiologische Dicke und Beschaffenheit der Membranen zwischen Alveolarluft und Blut entscheidend (LETTERER (25) und BÜCHNER (7)).

4. ELEKTRONENMIKROSKOPISCHER BEFUND AN DER LUNGE BEI O_2-MANGEL

Über elektronenmikroskopische Befunde bei Sauerstoffmangelbeatmung der Lunge liegen nur Arbeiten von SCHULZ (40, 41, 42, 43, 44, 45) vor. Die Lungenalveole wird kontinuierlich von den Alveolarzellen ausgekleidet. Da die Epithelien der alveolären Gasspannung von O_2 und CO_2 unmittelbar ausgesetzt sind und an den Diffusionsvorgängen zwischen Alveole und Kapillare direkt teilhaben, können bei Schwankungen der Sauerstoffspannung Schäden an den verschiedenen Anteilen der alveolo-kapillären Membran auftreten und morphologisch fassbare Veränderungen hervorrufen.

SCHULZ (44) beobachtete bei kurzer O_2-Mangelbeatmung (1 1/2 Std. entsprechend einer Höhe von 10000 m) an der Lunge der Ratte ein Lungenödem und in den Kapillaren Ansammlungen von Thrombocyten. Das auffälligste Kennzeichen der Schädigung sind gequollene Mitochondrien von etwa 0,7-0,9 µ Länge mit noch gut erhaltener Aussenmembran. Die Matrix der Mitochondrien ist aufgehellt. Die Cristae mitochondriales sind vermindert und liegen als kleine fragmentierte oder stummelförmige Fortsätze an der Peripherie des Mitochondrienkörpers. SCHULZ (44) beschreibt weiterhin Cytoplasmavakuolen mit oder ohne einfach konturierte Aussenmembran. Bei länger andauernder O_2-Mangelbeatmung über 5 Stunden bei einer Höhe von 5000 m beobachtet SCHULZ (44) eine Schwellung und eine "lamellenförmige Transformation" der Mitochondrien, wie sie aber auch in normalen Lungen und im Kiemenepithel zu beobachten sind. Diese eigenartige Umwandlung der Mitochondrien, die SCHLIPKÖTER (46) bereits früher beschrieben hat, führt SCHULZ (44) auf eine unmittelbare Wirkung von CO_2 auf die Zelle zurück. Die "lamellenförmige Transformation" wird bei O_2-Mangel weniger häufig beobachtet als bei zu hoher CO_2 Spannung. PICHOTKA (34) nimmt an, dass durch die Herabsetzung der O_2 Spannung auch eine proportionale Herabsetzung der CO_2 Spannung erfolgt. Dies dürfte der Grund dafür sein, dass bei O_2 Mangelbeatmung lamelläre Transformationen der Mitochondrien nur wenig beobachtet werden.

Die lamellenförmige Transformation der Mitochondrien beginnt nach SCHULZ (44) mit einer Schwellung des osmiophoben Intervalls der Innenmembranen der Mitochondrien. Durch die zunehmende Ausweitung des osmiophoben Intervalls der Innenmembranen verkleben die zwei sich gegenüberliegenden Innenmembranen. Die Membranreste werden von den Alveolarzellen abgestossen und man findet sie frei im Lumen der Alveole. Diese Ausstossung deutet Schulz als irreversible Schädigung der Mitochondrien. BARGMANN und KNOOP (2) fassten sie als Degenerationsprozess auf, SCHLIPKÖTER (46) bezeichnete sie als "osmiophile Cytoplasmaparti-

kel". Die Mitochondrienveränderung ist nach den Ergebnissen von BASSI und BERNELLI - ZAZZAERA (49) einer Hemmung der oxydativen ATP Bildung zugeordnet. SCHULZ (44) beobachtet bei Atmung von reinem Sauerstoff die gleichen Veränderungen an der Alveolarzelle wie bei atmosphärischer Hypoxie. Ob jedoch die vakuoläre Transformation der Mitochondrien von normalen Mitochondrien ausgeht oder über die lamellenförmige Transformation geht, konnte SCHULZ (44) noch nicht entscheiden, da für den Ablauf der Veränderungen der Zeitfaktor berücksichtigt werden muss.

SCHULZ (44) hat bei seinen Untersuchungen über die Wirkung des akuten O_2-mangels bis zu 5 Stunden bläschenförmige Ausstülpungen des Kapillarendothels beobachtet, ausserdem Mikrothromben in Lungenkapillaren. Die Entstehung von Mikrothromben soll seiner Auffassung nach mit der Abstossung von grösseren Endothelblasen und den dadurch entstehenden Defekten in der Endotheloberfläche zusammenhängen, an der sich Thrombozyten abscheiden. Die Abhängigkeit der diffundierenden Gasmenge von der Schichtdicke der Diffusionsstrecke spielt offenbar eine entscheidende Rolle bei der Behinderung des Gasaustausches in chronischen Stauungslungen. Die elektronenoptische Darstellung lässt eindeutig erkennen, dass die Veränderungen des Blut - Luftweges hier so erheblich sind, dass dieser Faktor als wesentliches Moment für die Einschränkung der Gasdiffusion angesehen werden muss (GIESEKING (14).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. BEOBACHTUNGSGUT UND METHODIK

16 Ratten wurde in leichter Äthernarkose 1 ccm eines Gemisches aus Paraffinum liquidum und 1 %igem Terpentinöl in den rechten Pleuraspalt injiziert. Vom 3. Tag wurden die Tiere in einer Beatmungskammer täglich 3 Stunden lang mit einem Sauerstoff-Stickstoffgemisch beatmet, bestehend aus 12,5 % O_2 und 87,5 % N. Während der ersten 14 Tage des Versuches traten bei den Tieren bereits nach 1 Stunde Schläfrigkeit und Cyanose auf, das Fell wurde struppig und einige Tiere neigten zu Tachypnoe und Krampfanfällen. Tötung der Ratten nach 7, 17, 21, 28, 42, 58, 86 und 100 Tagen. Für licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden Stücke aus peripheren Bezirken der Mittelgeschosse beider Lungenflügel entnommen. Bei der makroskopischen Untersuchung fanden sich flache Paraffingranulome der Pleurablätter ohne Verwachsungen zwischen Lunge-Brustwand, vorwiegend rechts. In der Nachbarschaft der Paraffingranulome der Pleura visceralis Randblähung der Lungen und einzelne Atelektasen. Die Entnahme des Untersuchungsmaterials erfolgte an Stellen makroskopisch normaler Beschaffenheit. Gewebsstückchen, deren mikroskopische Kontrolle Bronchopneumonien oder Atelektasen ergab, wurden für die elektronenmikroskopische Untersuchung nicht verwertet.

a) Histologisch und elektronenmikroskopisch

Das Material für die histologische Untersuchung wurde in Paraffin eingebettet, nach Hämatoxylin-Eosin, van Gieson und der Silberimprägnation nach Gömöri gefärbt. Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde das Lungengewebe in kleine Stücke von 1 mm Kantenlänge zerschnitten und nach Angabe von Palade 2 Stunden mit 1 %iger gepufferter OsO_4-Lösung bei einem pH von 7,4 fixiert, anschliessend eine Stunde in Tyrodelösung gewässert und im Kühlschrank bei + 4^o in der aufsteigenden Acetonreihe entwässert. Vor dem 70 %igen Aceton wurde zur besseren Kontrastierung ein Gemisch aus 0,5 %igem Uranylacetat und 0,5 %iger Phosphorwolframsäure eingeschaltet. Einbettung in Vestopal W, Polymerisation im Brutschrank bei 65^o 12-15 Stunden. Anfertigung der Dünnschnitte mit dem Ultramikrotom nach Sjöstrand, Beobachtung und Aufnahmen mit dem Elektronenmikroskop Philips 75 kv B.

b) Quantitativ

Für die quantitativen Untersuchungen wurde an 10 verschiedenen elektronenmikroskopischen Aufnahmen eines jeden Versuchstadiums je 10 Messungen der alveolocapillären Membran und der Basalmembran durchgeführt. Die Messungen wurden an den schmalsten Stellen der Membran, an denen der Sauerstoffaustausch vonstatten geht, vorgenommen. Grundlage der quantitativen Auswertung bildeten für jedes Versuchsstadium daher je 100 Messungen der Gesamtbreite der alveolokapillären Membran und der Basalmembran.
Die ermittelten Werte wurden statistisch ausgewertet und folgende Berechnungen durchgeführt: (gesondert für Breite der alveolocapillären Membran und Basalmembran)

1. Mittelwert
2. Mittlere quadratische Abweichung vom Mittelwert
3. Indexberechnung
4. Spannweite zwischen Minimal- und Maximalwert
5. Variationskoeffizient: Schranke zur Basalmembran

2. VERSUCHSERGEBNISSE

a) Histologische Untersuchungen

7 Tage: Verdickung des Pleuraepithels infolge Proliferation der Endothelzellen im Bereich ausgedehnter Paraffingranulome. Starke Erweiterung der Alveolen, in den subpleuralen dorsalen Lungenabschnitten beiderseits, besonders in der Nachbarschaft der Pleuragranulome. Starke Blutfülle, Zellreichtum und fibrinoide Verquellung der Interalveolarsepten. Lockere bis mitteldichte Exsudatzellinfiltrate in der Wand zahlreicher Bronchiolen und kleiner Pulmonalarterienäste, häufig auch umschriebene perivaskuläre Blutungen.

17 Tage: In beiden Lungen lokales subpleurales Emphysem im Bereich ausgedehnter Paraffingranulome im Wechsel mit atelektatischen Bezirken. Fibrinoide Verquellung und dichte entzündliche Infiltration der Alveolarsepten. Perivaskuläres Oedem und fibrinoide Verquellung der Wand kleiner Pulmonalarterienäste.

21 Tage: Befund den Veränderungen nach 17 Tagen entsprechend. Besonders dichte entzündliche Infiltrationen der Wand kleiner Pulmonaläste und perivaskuläres entzündliches Oedem.

28 Tage: Grossblasiges subpleurales Emphysem in bandförmiger Anordnung unterhalb ausgedehnter Paraffingranulome. Starke Hyperämie der Septen mit strotzender Blutfülle der Kapillaren und vereinzelte Blutungen. Lockere bis mitteldichte entzündliche Infiltration der Alveolarsepten, Vermehrung retikulärer Fasern. Starke Blutfülle, entzündliche Infiltration und fibrinoide Verquellung kleiner Pulmonalarterienäste. Erweiterung der Bronchiolen.

42 Tage: Lokales Emphysem und Verdickung der Interalveolarsepten durch Faservermehrung in der Nachbarschaft lockerer Verwachsungen der Lappenspalte und unterhalb pleuraler Paraffingranulome. In der Region ausgedehnte Atelektasen. Starke Hyperämie der Septen, fibrinoide Verquellung und dichte perivaskuläre Rundzellinfiltration kleinerer Pulmonalarterienäste. In der Lichtung teilweise hyaline Thromben.

58 Tage: Wie nach 42 Tagen lokales subpleurales Emphysem im Wechsel mit Atelektasen. Sklerosierung der Interalveolarsepten durch kollagene Fasern und Proliferation ortsständiger Bindegewebszellen. Befunde an den Gefässen wie nach 42 Tagen.

86 Tage: Bandförmiges subpleurales Emphysem im Wechsel mit atelektatischen Abschnitten und subpleurale Bronchiektasen in der Nachbarschaft von Paraffingranulomen. Perivaskuläre Oedemsklerose. Geringer Zellgehalt der Interalveolarsepten, aber vermehrt kollagene Fasern nachweisbar.

100 Tage: Im Vergleich zu den bisherigen Befunden starke Zunahme des Emphysems und Ausdehnung auf grössere Lungenabschnitte, besonders eindrucksvoll im Bereich von Verwachsungen zwischen den Lappen der rechten Lunge. Alveolarwände im Bereich der emphysematösen Abschnitte bilden schmale kollagenfaserige Septen, teilweise ohne nachweisbare Kapillaren und Zellen. Weite blutgefüllte Pulmonalarterienäste mit perivaskulärer Oedemsklerose und subpleurale Bronchiektasen in der Nachbarschaft interlobärer Pleuraverwachsungen.

Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen unserer lichtmikroskopischen Untersuchungen treten nach Paraffininjektionen in die Pleuraspalte und zusätzlicher O_2-Mangelbeatmung subpleu-

rale entzündliche Reaktionen mit dichter zelliger Infiltration der Alveolarsepten, der Bronchialwand und der Wand kleiner Pulmonalarterienäste auf, ausserdem ist eine starke Blutfülle der Gefässe und ein perivaskuläres Oedem zu beobachten. Nach Abklingen der akut entzündlichen Prozesse entwickelt sich ein bandförmiges Randemphysem, das bis zu einer Versuchsdauer von 100 Tagen mit einer zunehmenden Sklerosierung und Atrophie der Interalveolarsepten einhergeht. Umschriebene interlobäre Pleuraverwachsungen führen zur Entwicklung von Bronchiektasen, aus dem perivaskulären Oedem entwickelt sich eine Oedemsklerose.

b) Elektronenmikroskopischer Befund

Entsprechend unserer Fragestellung wurden die elektronenmikroskopischen Untersuchungen mit mittlerer Vergrösserung durchgeführt, um grössere Abschnitte der Alveolen darstellen zu können. Die bei akuten und chronischen Entzündungen und bei O_2-Mangel an den Zellorganellen auftretenden Strukturveränderungen blieben unberücksichtigt. Die Untersuchung dieser Frage liegt ausserhalb unserer Fragestellung und erfordert ausserdem ein Gerät mit einer höheren Auflösung als sie mit unserem Mikroskop zu erreichen ist (ca. 50 Å).

7 Tage: Neben Alveolen mit spaltförmiger enger Lichtung, in der sich die gegenüberliegenden Alveolarwände teilweise berühren, sind zahlreiche Alveolen weit und enthalten neben abgelösten Alveolardeckzellen zahlreiche Erythrozyten. Im Perikaryon der Alveolardeckzellen neben typischen Mitochondrien Mitochondrienschwellung mit Fragmentation der cristae, zahlreiche lamellenförmige Transformationen und Lipidgranula in unterschiedlicher Menge. Ihre freie Oberfläche bildet plumpe Mikrovilli, teilweise mit Abschnürungen in das Alveolarlumen. Das endoplasmatische Retikulum zeigt starke Unterschiede in der Weite seiner Cisternen und dichten Besatz mit Ribosomen. Die Alveolarwand wird kontinuierlich von den schmalen Cytoplasmasäumen der Alveolardeckzellen überzogen. Die Kapillaren springen knopfförmig in die Alveolarlichtung vor, Cytoplasmasäume der Kapillarendothelien schmal, im Perikaryon des Endothels zahlreiche typische Mitochondrien, in der Lichtung Erythrocyten und Leucocyten. Im Interstitium der Alveolarsepten locker liegende Bindegewebsfasern mit typischer Periode und als strukturlose Bänder erscheinende elastische Fasern mit teilweise bizarren Rändern.

17 Tage: Cytoplasmaausläufer der Alveolardeckzellen leicht verbreitert und oedematös, ihre Mitochondrien und die der mesenchymalen Zellen des Interstitiums je nach Schnittrichtung rund oder längsoval mit deutlichen cristae. Im Interstitium locker angeordnete längs- oder quergetroffene elastische und kollagene Fasern. Die Struktur des Kapillarendothels entspricht den Befunden nach 7 Tagen.

21 Tage: Befunde denen nach 17 Tagen entsprechend. In den Alveolardeckzellen neben lamellär transformierten Mitochondrien zahlreiche typisch strukturierte Mitochondrien vom Cristae-Typ, deutliches Oedem der Cytoplasmasäume des Alveolarepithels. (Abbildung1)

28 Tage: Im Cytoplasma der Alveolardeckzellen zahlreiche lamellär transformierte Mitochondrien, in der Lichtung der Alveolen gelegentlich Erythrocyten, Alveolarmakrophagen und polymorphkernige Leukocyten. Unterschiedlich stark ausgeprägte Schwellung der Protoplasmaausläufer des Alveolarepithels. Kapillaren stark erweitert, in der Lichtung teilweise dichtliegende Erythrocyten, Cytoplasmasäume schmal mit vorwiegend glatter freier Oberfläche ohne Bildung von Mikrovilli. In den Alveolarsepten dichte Bündel längs- und quergetroffener kollagener Fasern. (Abbildung 2)

42 Tage: Nach 42 Tagen deutliche Zunahme des Oedems der Cytoplasmasäume der Alveolardeckzellen, stark erweiterte, weit in die Alveolarlichtung vorspringende Kapillaren. Mitochondrien der Alveolarepithelien von typischer Struktur, daneben zahlreiche lamelläre Transformationen. Die Alveolarsepten erscheinen verbreitert, wahrscheinlich durch eine Vermehrung der Bindegewebsfasern. (Abbildung 3)

58 Tage: Am Alveolarepithel und an den Kapillarendothelien keine Änderung der Befunde im Vergleich zu den Versuchsdauer von 42 Tagen. Mitochondrienschwellung und vakuoläre Umwandlung ist nicht zu beobachten. Interstitium verbreitert mit dichtgepackten Bündeln kollagener Fasern und bandförmig angeordneten breiten elastischen Fasern.

86 Tage: Schmale Cytoplasmasäume des Alveolarepithels, im Perikaryon der Alveolardeckzellen zahlreiche bizarre Lipoidgranula, typische Mitochondrien und ein hochdifferenziertes endoplasmatisches Retikulum mit unterschiedlicher Weite der Cisternen. An der freien Oberfläche des Zellkörpers der Alveolarepithelien zahlreiche fingerförmige Microvilli. Cytoplasmasäume der Kapillarendothelien schmal. Alveolarsepten verbreitert, dichte Bündel kollagener und elastischer Fasern. Mesenchymale Zellen mit typischen Mitochondrien und zahlreichen Lipidgranula im Cytoplasma.

100 Tage: Unterschiedlich starkes Oedem der Cytoplasmasäume des Alveolarepithels mit Bildung plumper Microvilli. Im Zellkörper der Epithelien grosse osmiophile Tropfen, lamellär transformierte und typische Mitochondrien. Starke Weitenunterschiede der Cisternen des endoplasmatischen Retikulums. Erweiterte Kapillaren mit schmalen Cytoplasmasäumen des Endothels, nur geringe Bildung von Mikrovilli. Verbreiterte oedematöse Interalveolarsepten mit dichten Bündeln kollagener Fasern und dazwischen unterschiedlich breite Bänder homogen erscheinender elastischer Fasern (Abbildung 4). Die Basalmembran bildete in aller Versuchsphasen ein homogenes Band, ohne dass eine Trennung in eine alveoläre und kapilläre Basalmembran beobachtet werden konnte. Wir haben besonders in der zweiten Versuchshälfte den Eindruck gewonnen, dass innerhalb der Basalmembran feinfibrilläre Strukturen auftreten, können darüber infolge der begrenzten Auflösungsmöglichkeit des uns zur Verfügung stehenden Gerätes aber keine sicheren Angaben machen.

Die elektronenmikroskopischen Veränderungen der alveolo-kapillären Membran bestehen nach Erzeugung einer aseptischen Pleuritis und anschliessender täglicher Sauerstoffmangelbeatmung von 7 bis 100 Tagen in einem Oedem der Cytoplasmasäume des Alveolarepithels, geringem Oedem der Cytoplasmasäume der Kapillarendothelien und in einer Faservermehrung der Interalveolarsepten. Nach 7 Tagen häufig zu beobachtende Schwellung und lamelläre Transformation der Mitochondrien ist in den weiteren Versuchsstadien nur noch gelegentlich nachweisbar. Die Alveolardeckzellen enthalten zahlreiche Lipidgranula und lamellär transformierte Mitochondrien. Ihre Zahl zeigt während der einzelnen Versuchsstadien allerdings keine deutlichen Unterschiede, ebenfalls nicht gegenüber den bekannten Befunden an normalen Rattenlungen.

c) Quantitativ-elektronenmikroskopische Untersuchungen

Die quantitativen Ergebnisse sind in den Tabellen und graphischen Darstellungen zusammengefasst worden. Die Untersuchungen wurden statistisch durch Bestimmung der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert gesichert, die für die alveolo-kapilläre Membran $\pm$ 1,5 % und für die Basalmembran $\pm$ 1,36 % beträgt, also im Bereich der 5 %--Grenze liegt. Aus den Tabellen und Kurven der Summe der Messungen jeden Versuches und der Indexberechnung ist zu ersehen, dass die Werte für die alveolo-kapilläre Membran und die Basalmembran zu Versuchsbeginn an der unteren Grenze der Werte liegen, die in der Literatur für die normale Membrandicke angegeben worden sind. Bis zum 21. Versuchstag zeigen sowohl die Gesamt-Membran, als auch die Basalmembran eine deutliche Dickenzunahme, die im weiteren Verlauf wieder abnimmt. Während die Dicke der Gesamtmembran auch am Ende des Versuches nach 100 Tagen noch 21,2 % über dem Ausgangswert von 7-tägiger Versuchsdauer liegt, ist die Breite der Basalmembran bereits nach 42 Tagen wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt. Die Messwerte sind, um eine subjektive Beeinflussung auszuschliessen, ohne Kenntnis der einzelnen Versuchsstadien im Blindversuch ermittelt worden.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Wir haben bei unseren Untersuchungen auf die Kontrolle der Membrandicke unter normalen Bedingungen verzichtet, da es uns hauptsächlich auf die Prüfung der Frage ankam, ob die Breite der alveolo-kapillären Membran und der Basalmembran im Verlauf der von uns gewählten Versuchsanordnung deutliche Abweichungen gegenüber dem Ausgangswert zeigt.

Nach den aus der Literatur bekannten Messwerten der alveolo-kapillären Membran ist ihre Breite auch unter normalen Bedingungen starken Schwankungen unter-

worfen. Der Blut-Luftweg misst nach GIESEKING (14) 150-500 mμ, nach SCHLIPKÖTER (46) 200-400 mμ, nach SCHULZ (44) 285-640 mμ und die Basalmembran nach SCHULZ (44) 120 mμ. Es ist interessant, dass die von Schulz ermittelten Werte für die normale Basalmembran weit höher liegen als unser Mittelwert aus den 800 Messungen aller Versuchsstadien, der mit 80,3 mμ niedriger ist als die von Schulz angegebene normale Breite der Basalmembran.

Die starken Schwankungen der für normale Bedingungen angegebenen Werte haben wahrscheinlich verschiedene Ursachen. Gewichts-, Alters- und Geschlechtsunterschiede der Tiere spielen eine Rolle, ausserdem die Stelle, an der die Messungen durchgeführt worden sind, evtl. interkurrent abgelaufene Pneumonien und schliesslich die Anzahl der ausgewerteten Einzelmessungen, die in den bisherigen Arbeiten nicht erwähnt worden ist. Um diese Fehlerquellen weitgehend auszuschliessen, haben wir unseren Untersuchungen nur die Werte des ersten Versuchsstadiums zu Grunde gelegt und auf normale Kontrollen verzichtet. Wir haben Tiere gleichen Alters, Geschlechts und Gewichts verwendet, die im Stall unter gleichen Bedingungen gehalten wurden. Die Entnahme des Untersuchungsmaterials wurde immer an den gleichen Lungenabschnitten (Peripherie li. und re. Ol.) vorgenommen. Nach unseren Messungen liegen die Werte für 7 Tage nach täglich 3-stündigem Sauerstoffmangel im Bereich der normalen Breite.

Die Dickenzunahme der alveolo-kapillären Membran und der Basalmembran beruht wahrscheinlich auf verschiedenen Ursachen, unter denen neben dem Sauerstoffmangel auch die Einflüsse der experimentellen Pleuritis berücksichtigt werden müssen. Der Einfluss der experimentellen Pleuritis auf die Dickenzunahme der alveolo-kapillären Membran und der Basalmembran kann unserer Auffassung nach aber aus verschiedenen Gründen vernachlässigt werden. Wenn die Paraffingranulome der Pleura einen massgeblichen Einfluss auf die Dickenzunahme der Membran ausüben würden, müsste entsprechend der Fortwirkung der Entzündung (LÖBLICH u. ARAMBAŠIĆ) (28) eine progrediente Dickenzunahme an der Luft-Blutschranke erwartet werden und keine Abnahme der Werte nach 21 Tagen Versuchsdauer. Bei anderen Untersuchungen (FRUHMANN u. LÖBLICH (27), LÖBLICH und FRUHMANN (in Vorber.)) über die Entwicklung des Lungenemphysems haben wir festgestellt, dass sich bei Tieren mit experimenteller Pleuritis schneller ein Lungenemphysem entwickelt, wenn sie einer Sauerstoffmangelatmosphäre ausgesetzt werden. Wir ziehen daraus den Schluss,dass die herabgesetzte Sauerstoffspannung Ursache einer Diffusionsstörung ist, als deren morphologisches Substrat wir die elektronenmikroskopisch nachweisbare Verdickung der alveolo-kapillären Membran ansehen. Eine weitere Bestätigung unserer Auffassung geben Untersuchungen (LÖBLICH (in Vorber.)), nach denen sich eine experimentelle Silikose unter Sauerstoffmangel wesentlich schneller und stärker entwickelt als bei den Kontrollen. Diese Beobachtungen zeigen, dass neben den Faktoren, die für die Lungenveränderungen der experimentellen Silikose verantwortlich sind, noch weitere Ursachen hinzutreten müssen, die ihre stärkere Entwicklung bei O_2-Mangel bedingen. Wir vermuten, dass es sich dabei um eine

Diffusionsstörung bei Verdickung der alveolo-kapillären Membran infolge des O_2-Mangels handelt. Ähnliche Bedingungen liegen bei unserer Versuchsanordnung vor. Unter den pathogenetischen Faktoren, die für die Membranverdickung verantwortlich sind, messen wir unter Berücksichtigung der Literatur einer akuten Kreislaufstörung der terminalen Lungenstrombahn, ausgelöst durch den O_2-Mangel, wesentliche Bedeutung zu. Dass es sich dabei um eine weitgehend reversible Veränderung handelt, beweist die Dickenabnahme der Gesamt- und Basalmembran nach 21 Tagen Versuchsdauer.

LETTERER (25) beobachtet bei Sauerstoffmangel eine Kapillarerweiterung und Blutstromverlangsamung. Es kommt dadurch als Folge der Hypoxie zu erhöhter Durchlässigkeit der Gefässwand mit Austritt von Flüssigkeit in das paravasale Gewebe. Auch Änderung des osmotischen Drucks, Jonengleichgewichtsstörungen und pH-Verschiebungen spielen dabei eine Rolle. BOAKE, W.C., DALEY, R. und J. K.R. Mc.MILLAN (3) untersuchten die Druckverhältnisse der Art.pulmonalis im extracorporalen Kreislauf beim Hund. Bei Sauerstoffmangelbeatmung von 8 % O_2 zeigte sich eine starke Druckerhöhung in der art.pulmonalis infolge eines Arteriolenwiderstandes; dabei blieben jedoch der Blutdruck und der Pulmonalkapillardruck normal. Sie stellten ausserdem fest, dass die alveoläre Kapillarregion auf Sauerstoffmangel empfindlicher reagiert als die Arteriolen. Wir vermuten daher, dass der O_2-Mangel neben einer nicht feststellbaren direkten Wirkung auf die alveolokapilläre Membran eine Irritation der terminalen Strombahn hervorruft, die sich hauptsächlich in einer vorübergehenden Zunahme der Membrandicke auswirkt. Die gegen Versuchsende deutlich zu erkennende Vermehrung der Bindegewebsfasern in den interalveolären Septen, die wir auch lichtmikroskopisch in den pleuranahen Abschnitten beobachtet haben, ist dagegen wahrscheinlich hauptsächlich Folge der chronischen Fremdkörperpleuritis.

Über elektronenmikroskopische Lungenuntersuchungen bei akutem Sauerstoffmangel hat unseres Wissens bisher nur SCHULZ (44) berichtet. Seinen Ergebnissen liegen allerdings ausschliesslich qualitative Beobachtungen und keine Messungen der Membrandicke zu Grunde. Bei kurzfristiger Hypoxie (5 Stunden) gemäss einer Höhe von 5000-10000 m beobachtete SCHULZ (44) ein Lungenoedem und in den Kapillaren Ansammlungen von Thrombocyten. Das auffälligste Kennzeichen der Schädigung des Kapillarepithels sind gequollene, vakuolisierte und lamellär-transformierte Mitochondrien, die jedoch auch in normalen Lungenabschnitten auftreten. Nach GIESEKING (14) sind diese Veränderungen an der alveolo-kapillären Membran hauptsächlich auf die Einschränkung der Gasdiffusion zurückzuführen. Wir haben bei unseren Untersuchungen, die entsprechend dem O_2-Mangel in einer Höhe von ca. 4200 m durchgeführt worden sind, ein Cytoplasmaoedem des Alveolarepithels mit Vergrösserung und Abstossung der Mikrovilli und ein Oedem des Kapillarendothels beobachtet. Der elektronenmikroskopische Befund beweist, dass nach 100 Tagen O_2-Mangel die im Vergleich zu den Ausgangswerten noch grösse-

re Membrandicke auf einem Cytoplasmaoedem der Alveolarepithelien und des Kapillarendothels beruht. Nach 21 Tagen ist die Gesamtmembran fast um das Doppelte breiter geworden, während die Dicke der Basalmembran nur um ca. 50 % zugenommen hat. Die morphologischen Veränderungen konzentrieren sich demnach auf das erste Versuchsdrittel, während es bereits von der 4. Woche an zu einer Verschmälerung der einzelnen Anteile der Gesamt-Membran kommt wobei die Breite der Basalmembran auf normale Werte zurückgeht, während die Werte für das Alveolarepithel und Kapillarendothel bei Abschluss des Versuches noch über den Ausgangswerten liegen.

Die morphologischen Ergebnisse finden eine weitere Bestätigung im klinischen Verhalten der Tiere. Während die Ratten bei täglich 3-stündigem Sauerstoffmangel über die ganze Versuchsdauer von 100 Tagen Schläfrigkeit, Tachypnoe, Cyanose und gegen Ende der täglichen Beatmungsdauer ein struppiges Fell aufweisen, haben sie nur innerhalb des ersten Versuchsmonats bereits nach 2-stündigem Aufenthalt in der O_2-Mangelatmosphäre ein deutliches Exzitationsstadium mit Krampfanfällen bekommen. Dabei sind 3 von 16 Tieren an Lungenoedem und Kreislaufversagen gestorben. Bei Erniedrigung der Sauerstoffspannung tritt eine charakteristische Änderung der Zellfunktion im Sinne einer Herabsetzung des Zellstoffwechsels infolge einer Zellschädigung ein. Morphologische Merkmale dieser Zellschädigung sind nach den Ergebnissen lichtmikroskopischer Untersuchungen Glykogenschwund, Bildung von Vakuolen in der Zelle, Verlust von Mitochondrien, Verfettung, Kernschäden mit Nekrobiose und Nekrose der Zellen (LETTERER (25)). Diese Veränderungen treten vor allem deutlich beim Sauerstoffmangel des Herzmuskels (BÜCHNER (4) und MÖLBERT (32)) und an der Leber (MÖLBERT (31)) in Erscheinung. Ob es sich dabei um reversible oder irreversible Zellschädigungen handelt, hängt vom Grad und der Dauer des O_2-Mangels ab (ROTTER u. Mitarb. (39)). SCHULZ (44) stellte in der Lunge eine Schädigung der Mitochondrien in den Alveolarepithelzellen in Form von lamellenförmiger und vakuoliger Transformation fest, die er als irreversible Schädigung deutete. Bei den Veränderungen an den Zellen der alveolo-kapillären Membran handelt es sich nach dem Ergebnis der bisherigen Untersuchungen um die gleichen morphologischen Befunde, wie sie nach O_2-Mangel an anderen Organen beobachtet worden sind.

Wir haben, wie eingangs bereits betont, die Veränderungen der Cytoplasmaorganellen bei O_2-Mangel nicht in unsere Untersuchungen einbezogen. Der klinische Verlauf des Versuches mit Annäherung unserer quantitativen Werte an die Ausgangswerte gegen Versuchsende berechtigt zu dem Schluss, dass die bei einem O_2-Mangel von 12,5 % zu beobachtenden ultrastrukturellen Veränderungen reversibel sind. Dem entspricht auch, dass sich die Tiere klinisch an die Sauerstoffmangelatmosphäre gewöhnen. Sauerstoffmangel entsprechend einer Höhe von 4200 m bewirkt eine Verbreiterung der alveolo-kapillären Membran, die sowohl bei der Gesamtschranke, als auch bei der Basalmembran nach 21 Tagen auf ihren höchsten Wert ansteigt, um anschliessend wieder abzusinken. Die Blut-Luftschranke pendelt

sich auf ein neues, geringfügig erhöhtes Niveau ein. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass die anfänglich zu beobachtende Verbreiterung der Membran (einschliesslich der Basalmembran) zu einer Erschwerung der Sauerstoffdiffusion führt. Die klinischen Beschwerden bei Sauerstoffmangel beruhen nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen demnach nicht nur auf dem geringeren Sauerstoffgehalt der Atemluft, sondern sind ausserdem durch eine weitere Erschwerung der Sauerstoffdiffusion infolge der Verbreiterung der Membran zu erklären. Auch bei der relativ geringen Herabsetzung der Sauerstoffkonzentration auf 12,5 % ist demnach die Membranverdickung als wesentliche Teilursache einer weiteren Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme in das Blut zu berücksichtigen. Die Normalisierung im Verhalten der Tiere in den letzten zwei Dritteln des Versuches erklären wir durch eine Gewöhnung an die Verhältnisse, bedingt durch bessere Sauerstoffdiffusion bei Abnahme der Membrandicke in der zweiten Versuchshälfte.

Über die Pathogenese der Veränderungen ist noch keine sichere Aussage möglich. Wahrscheinlich besitzen lokale Regulationsmechanismen eine grössere Empfindlichkeit gegenüber der Sauerstoffkonzentration. Ob dabei neben den bereits erörterten Kreislaufstörungen ausserdem Irritationen des vegetativen Nervensystems, lokale Reflexmechanismen oder humorale Regulationen (parasympathische Regulationsmechanismen, Anreicherung von H-Substanzen usw.) von Bedeutung sind, ist noch weitgehend hypothetisch und nicht Gegenstand dieser Untersuchungen. Die Faservermehrung in den Interalveolarsepten könnte in diesem Sinne sprechen, zumal nach Untersuchungen von USPENSKIJ (48) im Tierversuch an Ratten nach intratrachealer Histaminapplikation eine diffuse interstitielle Fibrose erzeugt wurde. USPENSKIJ (48) erklärte seine Befunde als nerval bedingte Gewebsdystrophie. Aus unseren Untersuchungen können wir lediglich den Schluss ziehen, dass eine Herabsetzung der Sauerstoffkonzentration, entsprechend einem O_2-Partialdruck zwischen 4200-4600 m Höhe mit einer Verdickung der alveolo-kapillären Membran einhergeht, die sich nach Gewöhnung an die neuen Verhältnisse weitgehend zurückbildet. Die Membranveränderungen werten wir als Folge der Herabsetzung der Sauerstoffkonzentration der Atemluft und sind der Auffassung, dass sie weitgehend unabhängig von der zusätzlichen entzündlichen Reizung der Pleura entstanden sind. Untersuchungen über die Klärung dieser Frage sind in Angriff genommen worden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Feststellung der morphologischen Veränderungen an der alveolo-kapillären Membran bei Hypoxie und experimenteller Pleuraschädigung wurden 16 Ratten 100 Tage täglich 3 Stunden einem Sauerstoffmangel von 12,5 % ausgesetzt. Das an peripheren Lungenabschnitten entnommene Material ist elektronenmikroskopisch-quantitativ durch Messung der schmalsten Stellen der Blut-Luftschranke und der Basalmembran untersucht worden. Die alveolo-kapilläre Membran und die Basalmembran weisen über die ganze Versuchsdauer nahezu gleichsinnige Veränderungen auf. Sie erreichen bereits im ersten Drittel bis 21 Tage die grösste Dickenzunahme (Gipfelpunkt), die bis zum 42. Tag wieder abnimmt und im weiteren Verlauf bis Versuchsende eine konstante Dicke beibehält, die für die Basalmembran dem Ausgangswert entspricht. Die Dicke des übrigen Membranteils liegt 20,5 % über dem Ausgangswert.

Aus dem Ergebnis der Untersuchungen wird der Schluss gezogen, dass dem O_2-Mangel wesentliche Bedeutung für die temporären Strukturänderungen der Basalmembran zukommt. Durch die Abhängigkeit der morphologischen Veränderungen der alveolo-kapillären Membran von der Dauer der Beatmung und das klinische Verhalten der Versuchstiere während des Versuches wird der Beweis erbracht, dass die Dikkenzunahme der alveolo-kapillären Membran durch die Folgen der experimentellen Pleuritis nicht messbar beeinflusst worden ist. An Hand der bisherigen Literatur wird die Pathogenese der ultrastrukturellen Veränderungen der alveolo-kapillären Membran diskutiert. Die Dickenzunahme der Membran beruht hauptsächlich auf einem Cytoplasmaoedem der Deckzellen und der Kapillarendothelien als Folge von Kreislaufstörungen, hervorgerufen durch den O_2-Mangel.

Es sei mir gestattet, Herrn Priv. Doz. Dr. H. J. LÖBLICH für die Überlassung des Themas und seinen jederzeit gern gewährten Rat herzlich zu danken.

VI. LITERATURNACHWEIS

1. BARGMANN W.:
Lehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. 1956

2. BARGMANN W. und KNOOP A.:
Vergleichende elektronenoptische Untersuchungen der Lungenkapillaren. Z. Zellforsch. 44, 263-281 (1956)

3. BOAKE W.C., DALEY R., Mc.MILLAN I.K.R.:
Observations on hypoxia pulmonary hypertension. Brit. heart J. 21, 31-39 (1959)

4. BÜCHNER F.: Die Veränderungen der Ultrastruktur der Herzmuskelzelle bei Störungen der Aerobiose. Sonderdr. d. ärztl. Forsch. 13, 1-10 (1959)

5. BÜCHNER F.: Die pathogenetische Wirkung des allgemeinen Sauerstoffmangels. Zbl. Path. 83, 53 (1945)

6. BÜCHNER F.: Die Hypoxydosen. Handbuch d. allg. Path. IV., 2, 584 (1957)

7. BÜCHNER F.: Allgemeine und spezielle Pathologie

8. CHASE W.H.: Distribution and fine structure of elastic fibers in mouse lung. Exp. Cell. Res. 17, 121-300 (1959)

9. CLEMENS H.J.:
Elektronenmikroskopische Bilder der Rattenlunge. Verh. anat. Ges. 52, 339-340 (1954)

10. CLEMENS H.J.:
Elektronenmikroskopische Beobachtungen an der Lungenalveole. Morph. Jb. 94, 471-492 (1954)

11. DETTMER N.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über den Wandbau der Lungenalveole. Beitr. Silikose-Forsch. 45, 19-42 (1956)

12. GIESE W. und GIESEKING R.:
Die submikroskopische Struktur des fibrillären Grundgerüstes der Alveolarwand. Beitr. Path. Anatomie 117, 17-31 (1957)

13. GIESEKING R.: Elektronenoptische Beobachtungen im Alveolarbereich der Lunge. Beitr. Path. Anatomie 116, 177-199 (1956)

14. GIESEKING R.: Elektronenoptische Befunde an chronischen Stauungslungen. Beitr. Path. Anatomie 123, 3 (1960)

15. GIESEKING R.: Aufnahme und Ablagerungen von Fremdestoffen in der Lunge. S. aus Erg. der allg. Path. 38 (1958)

16. GROODT M. de, LAGASSE and SEBRUYNS:
Fine structure of the alveolar wall of the lung. Nature 181, 1060-1067 (1958)

17. GROODT M. de, LAGASSE and SEBRUYNS:
Vesikulationsvorgänge der Blut-Luftschranke der Lunge. Z. Wiss. Mikr. 64, 90-94 (1959)

18. HATT P.Y. and ROUILLER Ch.:
Les ultrastructures pulmonaires et le régime de la petite circulation. Sem. Hop. Path., Biol. 34, 1371-1397 (1958)

19. HAYEK H. v., BRAUNSTEINER H. und PAKESCH F.:
Über das Zugrundegehen und die Neubildung von Mitochondrien in Alveolarepithelzellen. Klin. Wschr. 70, 951-954 (1958)

20. HAYEK H. v.: Reaktive Formveränderungen der Alveolarepithelzellen. Z. Anat. Entwickl. Gesch. 115, 436 (1951)

21. KARRER H.E.: The ultrastructure of mouse lung. J. Biophys. a. Biochem. Cytol. 2, 241-252 (1956)

22. KARRER H.E.: An electronenmicroscopie study of the fine structure of pulmonary capillaries and alveoli of the mouse. J. Hopkins Hosp. 98, 65-83 (1956)

23. KISCH B.: Electron microscopic Investigations of the lungs. Exper. Med. and Surgery 15, 101-118 (1957)

24. KISCH B.: Elektron microscopy of the lungs in acute pneumonia. Exp. Med. Surg. 18, 273-296 (1960)

25. LETTERER E.: Allgemeine Pathologie (1959)

26. LILIENTHAL J.:
Diseases of the Respiratory system. Annual Review of Med. Volume 5, 237-284 (1954)

27. FRUHMANN G. und LÖBLICH H.J.:
Die Bedeutung von Pleuraveränderungen für die Entstehung des Lungenemphysems. Med. Wschr. 39, 1868-1873 (1961)

28. LÖBLICH H.J. und ARAMBASIĆ M.:
Die Ultrastruktur des Paraffingranuloms. Frankf. Z. für Pathologie 71, 232-245 (1961)

29. LOW F.N.: The pulmonary epithelium of laboratory animals. Anat. Rec. 115, 343 (1953)

30. LOW F.N.: The pulmonary alveolar epithelium of laboratory animals. Anat.Rec. 117, 241-264 (1953)

31. MÖLBERT E.: Das elektronenmikroskopische Bild der Leber-Parenchymzelle nach histotoxischer Hypoxydose. Beitr.z.path.Anat. 118, 204-227 (1957)

32. MÖLBERT E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild. Beitr.z.path.Anat. 118, 422-435 (1957)

33. OPITZ E.: Allgemeine Physiologie der Zell- und Gewebsatmung. Hdb.Allg. Path.IV., 2, 395 (1957)

34. PICHOTKA J.: Der Gesamtorganismus im Sauerstoffmangel. Hdb.Allg.Path.IV., 2, 497 (1957)

35. POLICARD A.: Recherches au microscope electronique sur les fibres elastiques du poumon. BullMicr.appl.Sér. 2, 4, 139-143 (1954)

36. POLICARD A.: Lálvéole pulmonaire au microscope electronique. Presse med. 62, 1775-1777 (1954)

37. POLICARD A.: Étude au microscope electronique des cellules alveolaires du poumon normal de mammifere. C.R.Acad.Sci. 240, 2363-2365 (1955)

38. RHODIN J.: Electron microscopy of the glomerular capillary wall. Exp.Cell Res. 8, 572 (1955)

39. ROTTER H.: Pathologie der Schockniere. Vortr. des 3.Deutschen Elektrolyt-Symposiums 91, 1754 (1959)

40. SCHULZ H.: Die submikroskopische Pathologie der Cytosomen in den Alveolarmakrophagen der Lunge. Beitr.path.Anat. 119, 71-91 (1958)

41. SCHULZ H.: Über den Gestaltwandel der Mitochondrien im Alveolarepithel unter CO_2 und O_2 Atmung. Naturwiss. 43, 205-306 (1956)

42. SCHULZ H.: Die Pathologie der Mitochondrien im Alveolarbereich der Lunge. Beitr.path.Anat. 119, 45-70 (1958)

43. SCHULZ H.: Die morphologische Veränderung der Cytosomen und Mitochondrien des Alveolarepithels der Lunge. Klin.Wschr. 36, 95 (1958)

44. SCHULZ H.: Die submirkosk. Anatomie u. Pathol. der Lunge. Springer-Verlag (1958)

45. SCHULZ H.: Demonstration elektronenoptischer Befunde an Alveolarepithelien. Klin.Wschr. 34, 501 (1956)

46. SCHLIPKÖTER H. W.:
Elektronenoptische Untersuchungen ultradünner Lungenschnitte. Dtsch. Med. Wschr. 79, 1658-1659 (1954)

47. STRUGHOLD H.:
Klin. Wschr. 23, 221 (1944)

48. USPENSKIJ V. J.:
Arch. path. Moskva 14, 46 (1952) (zitiert nach Giese W. in Kaufmann, Die Atmungsorgane II, 3, 1681 (1960)).

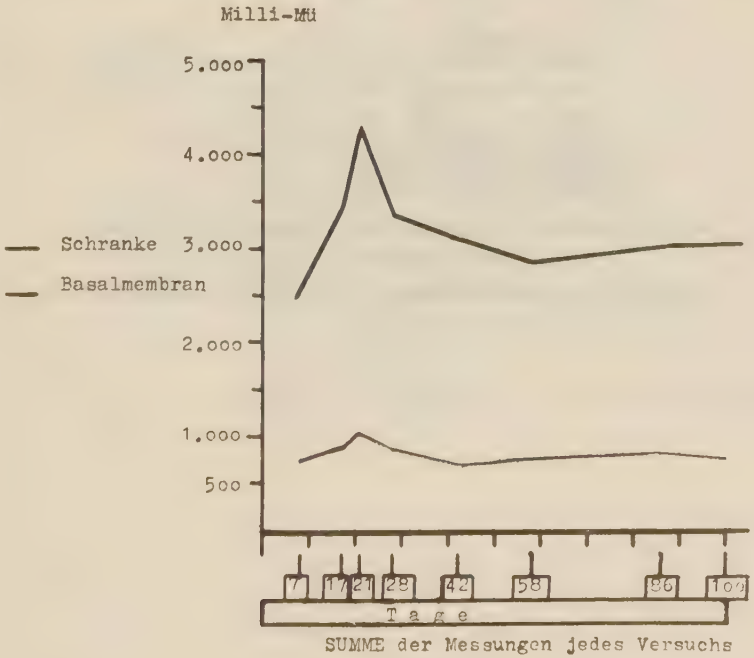
49. BASSI und BERNELLI-ZAZZAERA:
Experimententia (Basel) III, 105 (1955)

50. PORTER, K. R. and BLUM J.:
A study in microtomy for electron microscopy. Anat. Rec. 117, 685-710 (1953)

51. SJÖSTRAND F.:
zitiert nach Sjöstrand: Die funktionelle Bedeutung des Ultrafeinbaues von Gewebezellen. Einige Beiträge der Elektronenmikroskopie im Gebiete der Zellforschung. Kli. Wo. 35, 5, 237-250 (1957)

ALVEOLO-KAPILLÄRE MEMBRAN				BASALMEMBRAN			
Nr.	Dauer	Mittelwert 100 Messg.	Mittlere quadr. Abweichung	Nr.	Dauer	Mittelwert 100 Messg.	Mittlere quadr. Abweichung
194	7 Tg.	250 mμ	5,9 mμ (±2,36%)	194	7 Tg.	75 mμ	2,28 mμ (±3,04%)
198	17 "	345 "	3,88 " (±1,12%)	198	17 "	90 "	0,90 " (±1,00%)
209	21 "	430 "	8,17 " (±1,90%)	209	21 "	104 "	1,90 " (±1,28%)
213	28 "	338 "	4,16 " (±1,23%)	213	28 "	76 "	0,96 " (±1,26%)
216	42 "	314 "	5,07 " (±1,61%)	216	42 "	70 "	0,50 " (±0,71%)
204	58 "	286 "	2,07 " (±0,72%)	204	58 "	75 "	0,79 " (±1,05%)
211	86 "	300 "	7,12 " (±2,37%)	211	86 "	76 "	2,25 " (±2,96%)
218	100 "	303 "	3,54 " (±1,14%)	218	100 "	76 "	0,62 " (±0,82%)

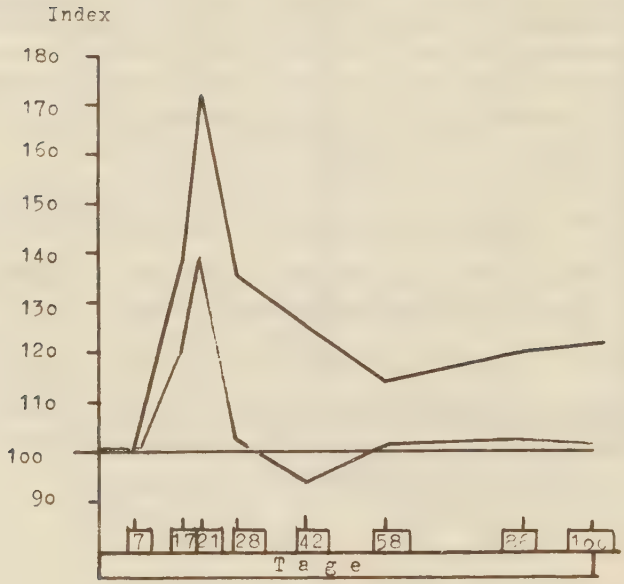
TABELLE 1



SUMME der Messungen jedes Versuchs

TABELLE 2

Verhalten der Gesamtschranke und Basalmembran.
Obere Kurve Gesamtmembran, untere Kurve Basalmembran.



Index - Berechnung:
(Versuch Nr.194 = 7 Tage = 100)

TABELLE 3

Indexberechnung für Gesamtschranke und Basalmembran.
Werte nach 7 Tagen O_2-Mangel = 100.
Obere Kurve Gesamtschranke, untere Kurve Basalmembran.

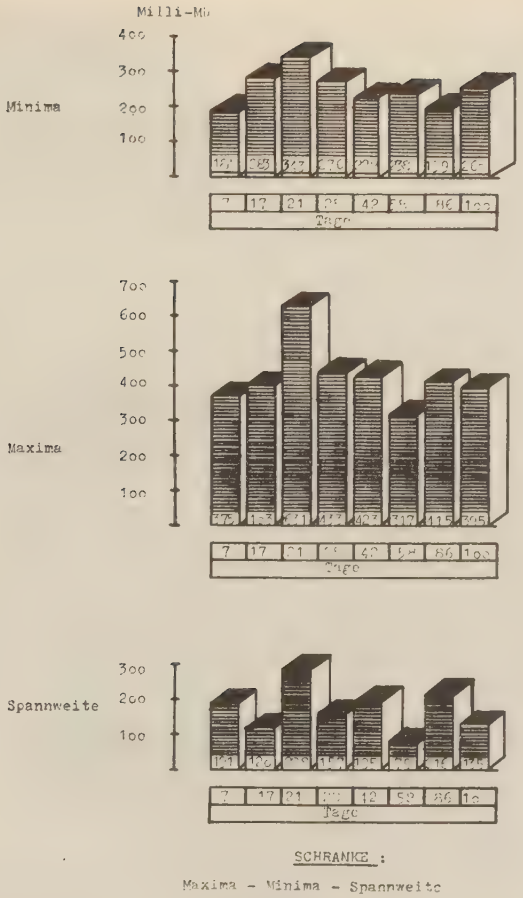


TABELLE 4

Maxima - Minima und Spannweite der Einzelwerte für die Gesamtmembran.

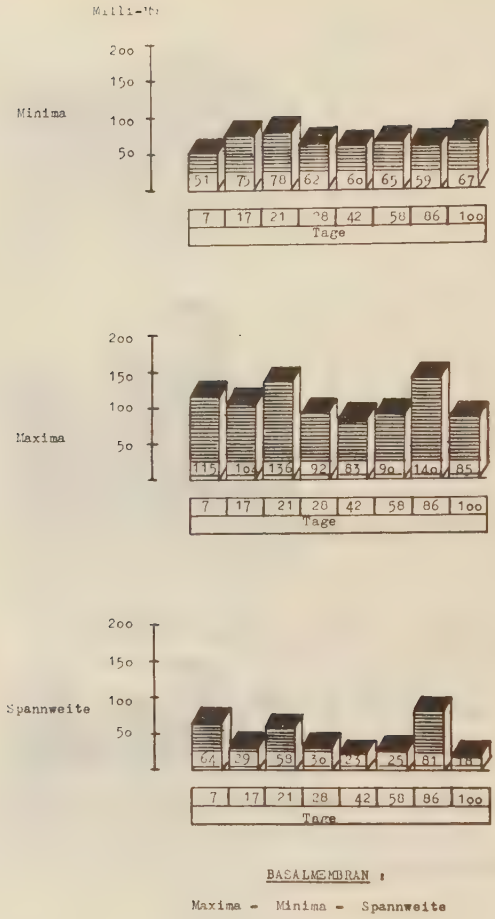


TABELLE 5

Maxima - Minima und Spannweite der Einzelwerte für die Basalmembran.

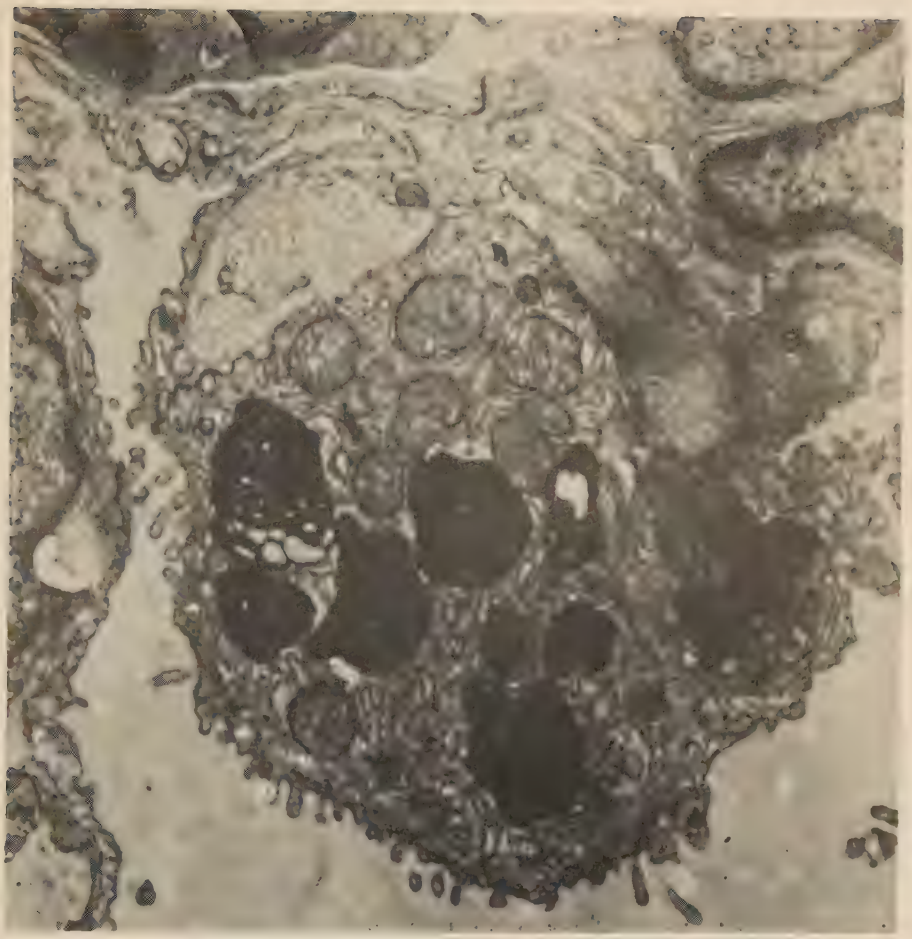


ABBILDUNG 1

Arch. Nr. 337/209/5

21 Tage. Alveolardeckzelle mit zahlreichen Mitochondrien und "lamellären Transformationen". Oben und unten links Teil einer Kapillare, oben rechts Interalveolarseptum mit Faserbündeln und zwei angeschnittenen Mesenchymzellen.

Vergrösserung 16000

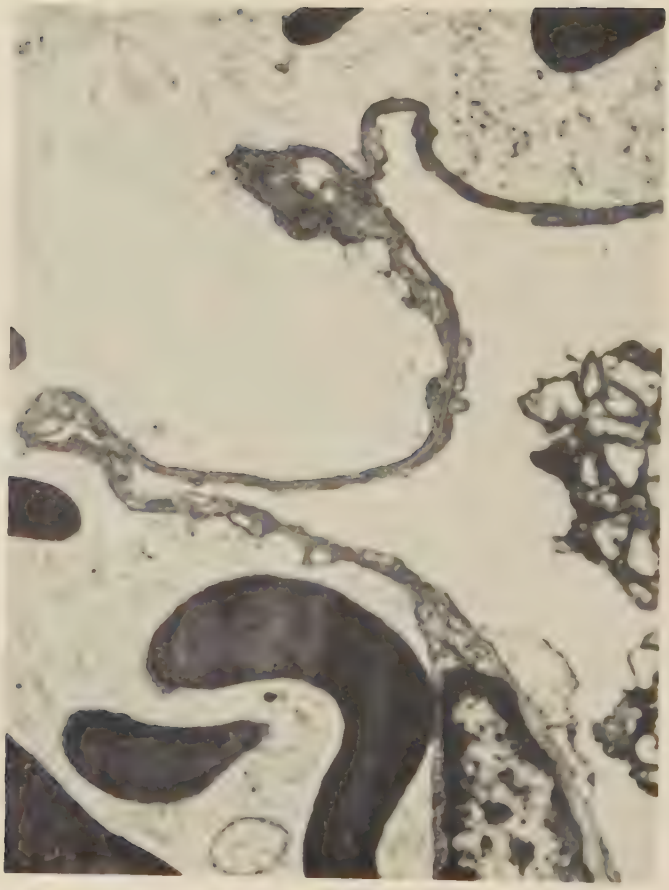


ABBILDUNG 2

Arch. Nr. 341/213/2

28 Tage. Linke Bildhalfte stark erweiterte Kapillare mit zahlreichen Erythrozyten. Rechte Bildhalfte Alveole mit oedematösem Cytoplasmaauslaufer. In der Alveolarlichtung Zelltrümmer.

Vergrösserung 16000

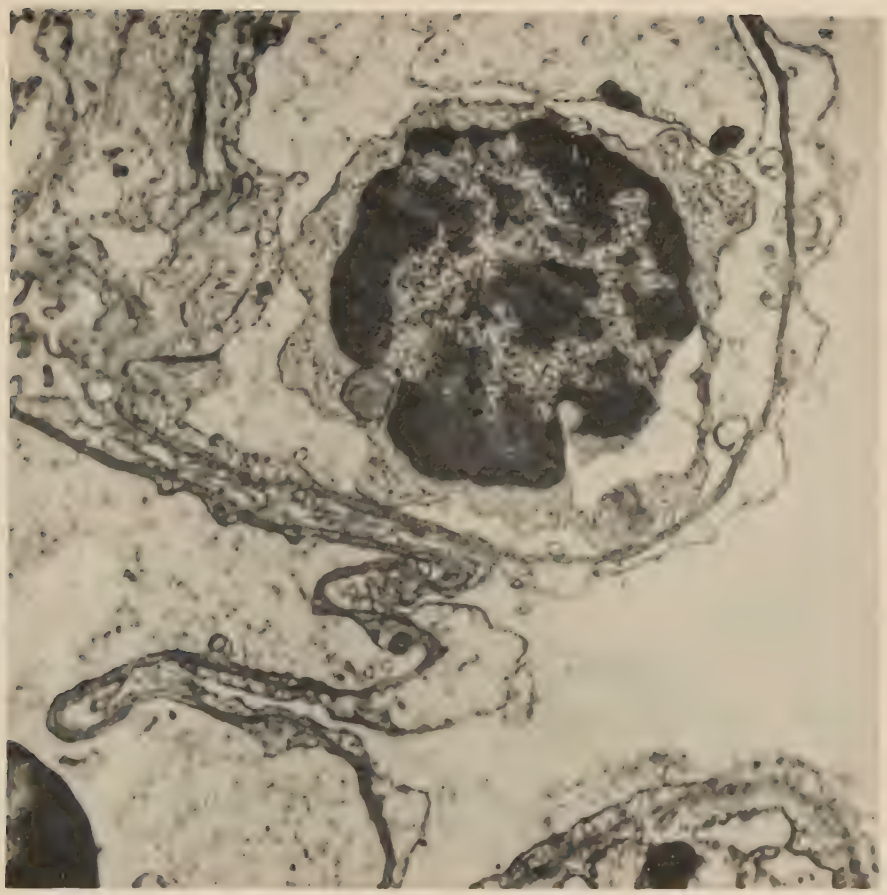


ABBILDUNG 3

Arch. Nr. 344/216/1

42 Tage. Starkes Oedem der Cytoplasmaausläufer des Alveolarepithels und "Blasenbildung mit Abschnürung" des Kapillarendothels. Linke Bildhalfte und oben je eine Kapillare, rechte Bildhälfte Alveolarlichtung.

Vergrösserung 16000

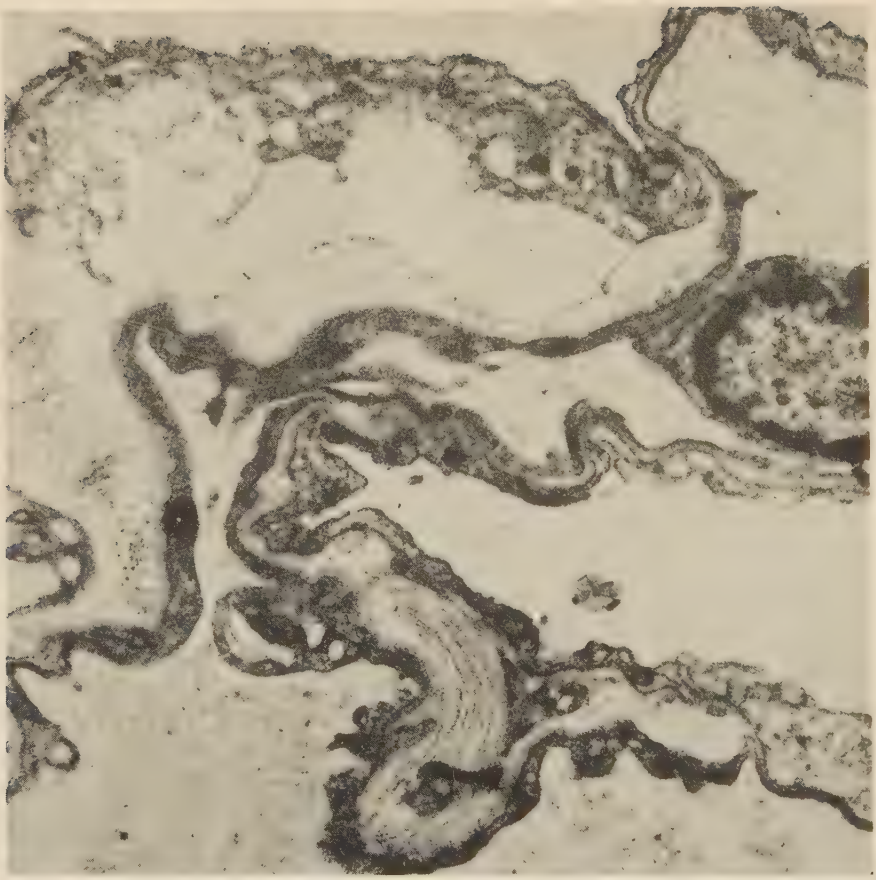


ABBILDUNG 4

Arch. Nr. 347/218/7

100 Tage. Oedem und Bindegewebsvermehrung der Interalveolarsepten. Oben und Mitte rechts angeschnittene Alveolarlichtung mit angrenzender Kapillare.

Vergrösserung 16000

LEBENSLAUF

Am 19.3.1937 wurde ich als Sohn des Reg. Amtmanns Adam Späth und seiner Ehefrau Caroline Späth geb. Prinz, in Lenggries/Obb. geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1943 bis 1946 in Lenggries und infolge Umzugs von 1946 bis 1947 in Rottach a. Tegernsee. Anschliessend trat ich in die Oberrealschule Tegernsee ein und blieb bis zum erneuten Wohnungswechsel an dieser Schule. Von 1953 bis 1956 war ich Schüler der Luitpold-Oberrealschule in München und legte dort 1956 meine Reifeprüfung ab. Seit 1956 studiere ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und habe 1959 das Physikum abgelegt. Nach weiterem klinischen Studium bestand ich am 6.9.1962 das Medizinische Staatsexamen.